

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE CONTENANT UN PRINCIPE ACTIF LIPOPHILE, SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION

La présente Invention se rapporte à une composition pharmaceutique solide, destinée à une administration par voie orale, comprenant au sein d'une seule et même phase, un principe actif lipophile, un agent tensioactif, un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH neutre ou alcalin et un acide minéral ou organique, ainsi qu'à son procédé de préparation.

Une telle composition permet en particulier de conférer à ce type de principe actif, lorsqu'il est absorbé par la voie orale, une biodisponibilité significativement améliorée du fait d'une dissolution favorisée en milieu aqueux.

Il existe un grand nombre de principes actifs lipophiles présentant une faible hydrosolubilité et dont la formulation, pour une administration par la voie orale, pose un certain nombre de problèmes majeurs, notamment en termes de biodisponibilité.

Parmi ces principes actifs lipophiles figurent notamment la famille des hypolipidémiants à laquelle appartiennent en particulier les fibrates tels que le fénofibrate (DCI).

Le fénofibrate a été mis sur le marché pour la première fois en France en 1975, sous la forme de gélules dosées à 100 mg de principe actif (Lipanthyl® 100) et avec une posologie de 3 ou 4 gélules par jour à prendre en cours des différents repas, correspondant donc à une administration quotidienne de 300 à 400 mg de principe actif. Cette spécialité pharmaceutique est toujours commercialisée à ce jour en France mais sous le nom Sécalip® 100.

Depuis cette première mise sur le marché, les formulateurs n'ont pas cessé de chercher à améliorer la formulation des principes actifs lipophiles et en particulier celle du fénofibrate.

En 1986, un deuxième dosage, destiné à offrir aux patients ne nécessitant que 300 mg de fénofibrate par jour une meilleure observance thérapeutique, a été commercialisé sous la forme de gélules renfermant 300 mg de principe actif (Lipanthyl® 300), la posologie étant alors d'une seule gélule par jour. Une telle posologie est rendue possible par la longue durée d'action du fénofibrate

dont la demi-vie d'élimination est, en effet, d'environ 20 heures. Cette spécialité pharmaceutique est toujours disponible en France, mais sous le nom Sécalip® 300.

Toutefois, cette forme galénique conduit à une faible biodisponibilité du principe actif (Desager *et al.*, J. Clin. Pharmacol., 1978, 26, 570-574 ; Weil *et al.*, Drug Metabolism, 1980, 18, 115-120) ; Strolin Benedetti *et al.*, (Acta Pharmacol. Toxicol., 1986, 59, suppl. 5, 1967). En effet, du fait de sa faible hydrosolubilité, le fénofibrate, et de façon plus générale, les principes actifs lipophiles, très peu solubles, voire insolubles dans l'eau, sont mal absorbés au niveau du tube digestif et présentent par conséquent une biodisponibilité incomplète.

Pour améliorer la dissolution du fénofibrate et sa biodisponibilité et réduire ainsi la dose devant être administrée, la demande de brevet FR-A-2 627 696 propose notamment une composition pharmaceutique dans laquelle le fénofibrate est utilisé sous la forme d'une poudre co-micronisée avec un tensioactif solide, par exemple du laurylsulfate de sodium. La poudre de fénofibrate co-micronisée ainsi obtenue est mélangée avec des excipients classiques tels que le lactose, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone (PVP) et le stéarate de magnésium puis mise en gélule.

Ce brevet enseigne en particulier que la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif solide permet d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate de façon significativement plus importante que l'amélioration que l'on obtiendrait soit par addition d'un agent tensioactif, soit en micronisant uniquement le fénofibrate, soit encore en mélangeant intimement le fénofibrate et le tensioactif micronisés séparément. Ce procédé conduit à une nouvelle forme galénique où le produit actif, co-micronisé avec un tensioactif solide, présente une dissolution du fénofibrate améliorée, donc une biodisponibilité augmentée, ce qui permet, à efficacité égale, une diminution de la dose quotidienne de médicament : respectivement 67 mg (Lipanthyl® 67 M ou Tricor®) et 200 mg (Lipanthyl® 200 M ou Tricor®) au lieu de 100 mg et 300 mg. Ainsi le patient a pu disposer d'une forme galénique ne nécessitant qu'une seule prise par jour qui produit un effet identique à celui obtenu à l'aide de prises multiples. Cependant, le procédé de préparation selon ce brevet n'est pas totalement satisfaisant dans la mesure où il ne conduit pas à une dissolution et à une biodisponibilité complète du principe actif.

La demande de brevet EP 0 793 958 décrit un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique mettant en œuvre du fénofibrate, un agent tensioactif et de la PVP. Selon ce document, les particules de fénofibrate sont mélangées avec une solution de PVP. Le mélange obtenu est ensuite granulé avec une 5 solution de un ou plusieurs tensioactifs. Le granulé ainsi produit est alors séché.

La demande de brevet FR-A-2 783 421 montre que l'on peut aussi améliorer la biodisponibilité du fénofibrate à l'aide d'un procédé de préparation consistant à procéder à la micronisation du fénofibrate, puis à sa granulation en présence d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool 10 hydromiscible et enfin à sécher le granulé ainsi obtenu.

Selon la demande de brevet EP 1 048 295, la dissolution d'une composition de ce principe actif peut également être améliorée lorsque l'on réalise la co-micronisation du fénofibrate avec un excipient solide autre qu'un agent tensioactif, tel que le lactose, la cellulose microcristalline ou l'amidon.

De même, la demande internationale WO 02/11699 décrit une formulation galénique comprenant du fénofibrate micronisé, intimement mélangé à des excipients inertes tels que le lactose et la cellulose microcristalline dont la taille des particules (inférieure à 50 µm) est sélectionnée de sorte à éviter l'agrégation des particules de fénofibrate et à optimiser leur dispersion. Ainsi, la dissolution du 20 fénofibrate est améliorée et la biodisponibilité de la composition ainsi préparée est supérieure à celle de la spécialité pharmaceutique Tricor® dosée à 200 mg et 67 mg. Toutefois, la dissolution du fénofibrate à 30 minutes n'est pas proche de 100 %.

Le brevet US 6,180,138 décrit un procédé de préparation d'une formule solide d'agent de régulation des lipides incluant le fénofibrate dont les 25 caractéristiques de dissolution et d'absorption sont améliorées. Le procédé décrit dans ce brevet consiste en un mélange de fénofibrate co-micronisé avec éventuellement un ou plusieurs excipients tels que le lactose que l'on met en suspension dans une solution de tensioactif. Un électrolyte du type chlorure de sodium peut être ajouté à la solution de tensioactif de manière à éviter l'agglomération des particules de 30 fénofibrate par force électrostatique. La suspension est ensuite séchée par atomisation ou en lit d'air fluidisé (LAF) et optionnellement granulée et mise sous forme de gélule ou de comprimé.

Le brevet US 6,368,622 se rapporte à un autre procédé de préparation d'une formule solide de fénofibrate consistant à fondre et à mélanger du fénofibrate et un tensioactif avec éventuellement un autre excipient. Le mélange congelé, broyé et réduit en poudre ou petits granulés est ensuite mis en gélules. Ce 5 procédé permet d'obtenir de très petites particules de fénofibrate de manière à augmenter la surface spécifique et donc la dissolution. Les résultats de dissolution montrent une équivalence entre les compositions pharmaceutiques obtenues selon le procédé dans ce brevet et la spécialité Lipanthyl® 67 M.

Le brevet US 6,368,620 concerne un procédé de préparation d'une 10 formulation galénique comprenant un agent de régulation du métabolisme lipidique incluant le fénofibrate, dissout dans du CO₂ supercritique et dont la solution est pulvérisée à travers une buse pour former de petites particules (nanoparticules ou nanocristaux) facilement dissoutes. L'ajout d'un agent de revêtement de surface, avant ou après l'étape de formation des nanoparticules, permet d'éviter l'agglomération des 15 particules entre elles. Une suspension est ensuite formée pour collecter les particules et les sécher. La dissolution des formulations galéniques des nanoparticules ou nanocristaux ainsi générées est comparée à celle du Lipanthyl®.

Une autre méthode pour améliorer la dissolution du fénofibrate est décrite dans la demande de brevet EP 0 904 781. Il s'agit d'un procédé de préparation 20 de granulés de fénofibrate, à partir d'une dispersion solide, lequel procédé comprend le mélange d'un agent désintégrant solide avec du fénofibrate fondu, le refroidissement et la solidification du mélange et la production de granulés par tamisage. Les désintégrants utilisés sont des polymères tels que l'amidon, la croscarmellose sodique, le glycolate d'amidon sodique et la PVP réticulée 25 (crospovidone). Le granulé est ensuite introduit dans les compositions pharmaceutiques. Cependant, un désintégrant comme la crospovidone ne se dissout pas uniformément dans le fénofibrate fondu et présente des problèmes de compatibilité de phases. Ces phénomènes ont été mis en évidence par Sheu, M T *et al.*, Int. J. Pharm 1994, 103 (2), 137-146 en utilisant des mesures calorimétriques 30 différentielles. Ces derniers ont aussi découvert que le fénofibrate est incompatible avec la PVP. Ainsi, la préparation de mélanges de matière pharmaceutique par fusion suivie d'une solidification conduit à une répartition et à une composition non uniforme

dans le granulé final pouvant entraîner des effets indésirables sur la biodisponibilité du principe actif. De plus, le procédé de "co-fusion" nécessite l'utilisation d'équipements spécifiques.

La demande de brevet FR-A-2 722 984 décrit une dispersion solide
5 de principes actifs assurant une meilleure solubilité dans les milieux aqueux et une meilleure résorption dans le tube digestif. La dispersion solide est préparée en dissolvant le principe actif dans un solvant organique volatil contenant un polymère très hydrophile tel qu'un amide cyclique, et éventuellement un tensioactif puis en évaporant à sec la solution organique. Le co-précipité du principe actif et du polymère
10 ainsi formé est ensuite broyé, tamisé et dilué avec un excipient ou un véhicule pharmaceutiquement acceptable, ou bien utilisé tel quel. Il s'agit d'une composition comprenant un tensioactif, un principe actif dispersé dans un excipient hydrophile du type pyrrolidone.

La demande internationale WO 00/72829 décrit une composition
15 pharmaceutique comprenant un agent de régulation lipidique incluant le fénofibrate et un excipient. Dans cette composition pharmaceutique, le fénofibrate et ledit excipient, par exemple l'acide succinique ou le polyéthylèneglycol (PEG) forment un mélange eutectique. Toutefois, ces dispersions solides ne présentent pas un profil de dissolution proche de 100 % et demandent des équipements spécifiques pour leur préparation.

La demande de brevet FR-A-2 758 459 décrit une composition
20 pharmaceutique solide de fénofibrate ayant une biodisponibilité élevée ainsi que son procédé de préparation. Ce document décrit en particulier une composition de fénofibrate à libération immédiate comprenant un support inerte hydrosoluble enrobé d'une couche de fénofibrate micronisé dont la taille de particules est de moins de 20 µm, d'un polymère hydrophile tel que la PVP et éventuellement d'un agent tensioactif. Le microgranule comprend ensuite une phase externe ou un enrobage externe supplémentaire tel que par exemple de la PVP réticulée. La composition ainsi préparée montre une augmentation significative de la dissolution du fénofibrate. Même si l'augmentation du taux de dissolution *in vitro* ne signifie pas directement une
25 augmentation de biodisponibilité *in vivo*, l'enseignement de ce document réside dans l'utilisation d'un polymère hydrophile et d'un support inerte hydrosoluble permettant d'organiser les particules de fénofibrate autour d'un support de manière à offrir au

milieu de dissolution une plus grande surface spécifique. Dans ce cas de figure les profils de dissolution sont proches de 100 % puisque l'on obtient la dissolution suivante pour le comprimé à libération modifiée, dosé à 160 mg : 83 % de fénofibrate dissous en 15 minutes et 96 % en 30 minutes contre respectivement 16,5 % et 55 %
5 pour le Lipanthyl® 200 M. Cette nouvelle composition pharmaceutique est actuellement commercialisée en France sous le nom Lipanthyl® 160 mg. Cependant, le procédé de mise en œuvre est complexe, coûteux et demande des équipements spécifiques.

Il existe donc un besoin pour améliorer la dissolution et la
10 biodisponibilité des principes lipophiles, très peu solubles, voire insolubles dans l'eau, et en particulier, celle des hypolipidémiants tels que le fénofibrate, sous forme solide, afin d'atteindre dans des temps très courts un niveau proche de 100 %, en tout cas supérieur à 80 % en 30 minutes, sans avoir recours à des procédés complexes et coûteux comme par exemple la réalisation de microgranules hydrosolubles ou de
15 dispersions solides.

La demanderesse a mis en évidence de façon surprenante qu'il est possible de résoudre ce problème grâce à une composition pharmaceutique solide monophasique comprenant un principe actif lipophile, solide et micronisé, un agent tensioactif, un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5,
20 par exemple de type polyméthacrylate, et un acide organique ou minéral.

La présente Invention concerne aussi le procédé de préparation d'une telle composition.

On connaît des compositions pharmaceutiques à base de principes actifs lipophiles comprenant des polyméthacrylates. Ces formulations sont généralement utilisées pour retarder ou contrôler la libération du principe actif dans l'organisme.
25

La demande internationale WO 82/01649 décrit une formulation de microgranules à base de fénofibrate comprenant un noyau neutre constitué d'amidon et de saccharose. Le noyau neutre est recouvert d'une solution de fénofibrate avec éventuellement un ou plusieurs excipients et d'une seconde couche microporeuse constituée d'un polymère compatible avec une administration orale, notamment la gomme arabique, les éthers et esters de cellulose, les polyméthacrylates, etc... Cette
30

formulation permet de réaliser un médicament ayant un effet retard contrôlé par le mélange de granules ayant différentes vitesses de libération de fénofibrate. Par exemple, les granules neutres non enrobés de polymère permettent d'obtenir une concentration prédéterminée en fénofibrate.

5 La demande de brevet FR-A-2 602 423 se rapporte à une composition pharmaceutique comprenant des granules de fénofibrate à libération contrôlée. Chaque granule est constitué d'un noyau inerte, d'une couche de fénofibrate et d'une couche de protection à base de polymères méthacryliques, de PVP, de dérivés de la cellulose ou de polyéthylènes glycols. Dans la couche de base, 10 le fénofibrate est présent sous forme de particules microcristallines de dimension inférieure ou égale à 50 microns (μm). L'utilisation de tels cristaux permet d'obtenir une absorption régulière du fénofibrate contrairement à celle qui est obtenue en suivant l'enseignement de la demande internationale WO 82/01649.

15 La demande internationale WO 96/36318 se rapporte à une forme pharmaceutique à 3 phases, à libération constante et lente d'un ingrédient actif amorphe pour une administration quotidienne unique. La première phase consiste en un noyau contenant en particulier du fénofibrate amorphe, de la PVP, un éther de cellulose comme excipient et inhibiteur de cristallisation, et un agent tensioactif qui améliore la solubilisation et l'absorption du principe actif amorphe dans le tractus 20 gastro-intestinal. La seconde phase contient un éther de cellulose et un mélange de mono-, di- et triglycérides pour modifier la cinétique de libération du principe actif. La troisième phase est constituée d'un film enrobant faiblement soluble constitué de polymère gastro-résistant, notamment l'Eudragit® L100-55 qui est un copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (polymère non-cationique).

25 La demande de brevet FR-A-2 772 615 concerne un comprimé multicouche (bi-couche) pour la libération instantanée puis prolongée de substances actives comprenant au moins deux couches superposées. La première couche permet la libération immédiate du principe actif. La deuxième couche est constituée d'une matrice polymérique poreuse inerte, non biodégradable dans laquelle est dispersée une 30 seconde substance active, pouvant être identique à celle présente dans la première couche. Les substances actives peuvent être notamment hypolipidémiants et la matrice polymérique est par exemple un copolymère non cationique d'acide méthacrylique et

d'acrylate d'éthyle ou bien un copolymère cationique tel qu'un copolymère de méthacrylate d'éthylammonium et de méthacrylate d'éthyle (Eudragit® RL, RS, L). Cette seconde couche matricielle est responsable de la libération contrôlée du principe actif.

5 Enfin, la demande internationale WO 00/72825 traite d'une formulation solide comprenant du fénofibrate ou une statine dispersé dans un polymère hydrophile amorphe. Le fénofibrate est présent dans la formulation sous forme métastable amorphe. Parmi les polymères amorphes sont désignés, entre autres, les polyméthacrylates de la marque Eudragit®. Selon ce document, l'amélioration de
10 la dissolution est espérée car les principes actifs et les polyméthacrylates se présentent sous une forme amorphe. Toutefois, rien ne démontre une amélioration de la dissolution telle qu'elle est annoncée par les auteurs, d'autant plus que les résultats rapportés démontrent une perte de biodisponibilité et un effet retard.

15 L'ensemble de ces documents démontre que les polymères de type Eudragit® sont généralement utilisés comme film d'enrobage afin de retarder la libération d'un principe actif. Ainsi, les valeurs de dissolution ne peuvent être supérieures à 80 % en 30 minutes.

20 Selon Lehmann K. *et al.*, "Acrylic polymers: A review of pharmaceutical applications", STP Pharma Sciences, 1997, 403-437, les polymères ou copolymères polyméthacryliques, notamment les polymères de type Eudragit® peuvent être utilisés dans les formes pharmaceutiques pour agir sur la libération de principes actifs dans le tractus gastro-intestinal de manière :

- 25
- soit immédiate,
 - soit retardée ("lag-time"),
 - soit prolongée.

Les principaux polymères acryliques sont les carbomères (Carbopol®), les copolymères de chlorure de triméthyl ammonioéthyl/méthacrylate (Eudragit® RS/RL), d'acide méthacrylique/méthylméthacrylate (Eudragit® L100, S100, L100-55), de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthylméthacrylate et
30 de butylméthacrylate (Eudragit® E100).

Selon la demande de brevet EP 0 436 370, on peut préparer des formulations à libération "pulsée" caractérisées par une période de latence ou "lag-

"time" comprenant un noyau de principe actif et un acide organique, en particulier l'acide succinique, et un film d'enrobage à base d'Eudragit® RS ou RL ayant un groupe ammonium quaternaire. Le film d'enrobage étant légèrement perméable à l'eau, la substance pharmaceutique n'est dissoute ou libérée qu'au bout d'une durée 5 pré-déterminée (fonction de l'épaisseur de l'enrobage) mais lorsque le suc digestif a pénétré graduellement dans la préparation et ainsi dissous l'acide organique, la perméabilité du polymère en est augmentée, d'où une dissolution et une libération rapides du principe actif. Le mécanisme probable d'un tel schéma unique de 10 dissolution et de libération du principe actif pourrait s'expliquer par le fait que l'acide organique dissous réagit avec le groupement éthyltriéthylammonium contenu dans le film d'enrobage formé par la dispersion aqueuse et qu'ainsi le polymère très légèrement perméable à l'eau est transformé en un polymère perméable à l'eau.

Les polymères de type Eudragit® comportant un groupe amine tertiaire, en particulier l'Eudragit® E, sont principalement utilisés comme film 15 d'enrobage des formes pharmaceutiques finales pour en masquer le goût. Ces films sont insolubles dans des conditions de pH quasi neutre (pH 5 à 7) du milieu buccal, mais sont très solubles dans un environnement acide comme l'estomac. Ils se dissolvent rapidement à pH inférieur à 5 grâce à une concentration importante des groupes amines tertiaires du monomère N-N-diméthylaminoéthylméthacrylate (50% 20 en poids du polymère). Par contre, ce polymère gonfle à un pH supérieur à 5 à cause des groupes amines très hydrophobes. Ce polymère peut aussi être utilisé dans les formulations à libération lente. En effet, selon Lis P. *et al.*, Drug. Dev. Ind. Pharm., 1989, 15, 1999-2016, quand l'Eudragit® E recouvre des granulés de théophylline, la cinétique de libération est d'ordre zéro.

25 Dans de rares cas, l'Eudragit® E peut fournir des formes galéniques à libération immédiate. Selon Suzuki H., *et al.*, Chem. Pharm. Bull, 1996, 44, 364-371, le chlorhydrate de bénidipine, qui est un antagoniste calcique, est légèrement soluble dans un acide faible, si bien que sa biodisponibilité est influencée par la variabilité de l'acidité gastrique des patients. Par contre, la molécule est peu soluble 30 dans les solvants organiques généralement utilisés dans les préparations de dispersions solides. Selon le solvant utilisé, les auteurs ont montré que l'Eudragit® E était capable de solubiliser le chlorhydrate de bénidipine grâce à des interactions moléculaires entre

le principe actif et le film. Ainsi, des dispersions solides de bénidipine ont pu être préparées et ont montré un taux de dissolution amélioré (pH 6). Toutefois, la bénidipine sous forme de chlorhydrate est une espèce ionisée qui ne se comporte pas comme le fénofibrate. Le fénofibrate n'étant pas un sel, il n'y a pas d'interaction ionique directe possible avec le film d'Eudragit®.

Ainsi, la présente Invention a pour objet une composition pharmaceutique solide, destinée à l'administration par voie orale, caractérisée par le fait qu'elle contient au sein d'une seule et même phase (phase interne) :

- au moins un principe actif lipophile solide et micronisé,
- au moins un agent tensioactif,
- au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, et
- au moins un acide organique ou minéral.

Une telle composition pharmaceutique ne se présente pas sous forme de comprimé multicouche mais sous la forme d'une composition homogène constituée d'une seule phase au sein de laquelle tous les ingrédients décrits ci-dessus sont intimement mélangés. De plus, le polymère cationique insoluble ne confère pas d'effet retard à la composition pharmaceutique.

Selon la présente Invention, le terme "principe actif lipophile" recouvre toute substance lipophile très peu soluble, voire insoluble dans l'eau présentant une activité pharmacologique, thérapeutique etc...

Par "très peu soluble" dans l'eau, on entend selon l'Invention, une solubilité inférieure ou égale à 0,1 mg/ml ou un coefficient de partage (P) octanol/eau, exprimé par le $\log P$, supérieur à 2 et de préférence supérieur ou égal à 4. En effet, la lipophilie d'un principe actif (PA) peut être déterminée en fonction de son coefficient de partage (P) entre l'octanol et l'eau qui correspond au rapport concentration du PA dans l'octanol ($C_{Oct.}$)/concentration du PA dans l'eau (C_{Eau}). Lorsque le rapport P est supérieur à 1, cela signifie que $C_{Oct.}$ est supérieure à C_{Eau} et que par conséquent le PA est lipophile ($\log P > 0$). On peut donc en déduire que plus le $\log P$ d'un PA est élevé et plus celui-ci présente un caractère lipophile prononcé. Ces principes actifs se retrouvent en pratique dans les classes 2 et 4 de la classification biopharmaceutique proposée en 1995 par Amidon *et al.*, Pharm. Res., 1995, 12, 413-420.

Ces principes actifs lipophiles peuvent notamment être choisis parmi les hypolipidémiants, les hormones stéroïdiennes, les antifongiques, les rétinoïdes, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), les anti-rétroviraux, les inhibiteurs de protéases ("navirs"), les antiacides, les inhibiteurs 5 de la pompe à protons, les antiémétiques, les vitamines liposolubles, les médicaments du système cardiovasculaire, les antiagrégants plaquettaires, les anticancéreux, certains extraits végétaux et leurs principes actifs isolés ou dérivés, les immunosuppresseurs, les médicaments du système nerveux central, les antimigraineux, les antibiotiques et les antiparasitaires.

10 Parmi les hypolipidémiants, on peut notamment citer les fibrates comme le 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-(4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy)-2-méthylpropanoïque également dénommé fénofibrate et les produits apparentés de la classe des fibrates tels que le bézafibrate, le ciprofibrate et le gemfibrozil.

15 On peut également citer, parmi les autres hypolipidémiants, les bissthioéthers, dont le probucol et le tiadénol, la classe des inhibiteurs de la HMG Co-A réductase (statines) tels que par exemple la simvastatine, la mévastatine, la lovastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la cerivastatine, ainsi que la classe des inhibiteurs de l'ACAT tels que le mélénamide et ses analogues structuraux.

20 A titre d'hormones stéroïdiennes, on peut notamment citer les œstrogènes dérivés et esters de l'estradiol, la progestérone, le danazol, la testostérone et les esters et dérivés de testostérone. On peut également citer les anti-androgènes dont le flutamide, la nilutamide ; les inhibiteurs de la 5 α -réductase, les inhibiteurs compétitifs de la testostérone tels que le finastéride ; les dérivés de la quinazoline tels que l'alfuzosine ; les agonistes/antagonistes non stéroïdiens des récepteurs 25 œstrogéniques tels que le tamoxifène et le raloxifène.

Parmi les antifongiques, on peut notamment citer les antifongiques azolés (conazoles) dont l'itraconazole, le miconazole, le kéroconazole et le fluconazole, ainsi que la griséofulvine, l'amphotéricine B et la terbinafine.

30 Parmi les rétinoïdes, on peut citer, en premier lieu, les rétinoïdes dérivés de la vitamine A comme la trétinoïne, encore connue sous le nom d'acide tout-trans rétinoïque ou d'acide tout-trans vitamine A, l'isotrétinoïne qui correspond à l'isomère 13-cis de la trétinoïne, et qui, de ce fait, est également appelée acide 13-cis

rétnoïque ou acide 13-cis vitamine A, l'acide 9-cis rétnoïque ou acide 9-cis vitamine A, l'acitrétine, l'étrétinate, mais également les rétnoïdes acétyléniques comme le tazarotène, les rétnoïdes dérivés du naphtalène comme le lonapalène et l'acide 2-(5,6,+8-tétrahydrométhyl-2-anthryl)-4-thiophénocarboxylique, et les rétnoïdes à cycle adamantyle tels que l'adapalène, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-2-naphtoïque et l'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzamido]-benzoïque et leurs esters.

A titre d'anti-inflammatoires stéroïdiens, on peut notamment citer les glucocorticoïdes tels que la prednisolone, la cortisone, ses esters et dérivés.

A titre d'A.I.N.S., on peut notamment citer l'acide méfénamique, le naproxène, le nabumétone, l'ibuprofène et les inhibiteurs de la COX-2 tels que le celecoxib, le rofecoxib, le parecoxib et le valdecoxib.

Les antirétroviraux et les inhibiteurs des protéases sont des composés très peu solubles dans l'eau, dont les coefficients de partage peuvent être calculés ou déterminés par voie analytique, parmi lesquels on peut citer l'amprenavir (solubilité 0,04 mg/l), le saquinavir et le saquinavir mésylate (solubilité 2,22 mg/ml) et le ritonavir (presque insoluble dans l'eau).

A titre d'antiacides et d'inhibiteurs de la pompe à protons, on peut notamment citer l'oméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole (ou pariprazole), la lansoprazole et le timoprazole.

A titre d'antiémétiques, on peut notamment citer la dompéridone, les antagonistes de la sérotonine ("setrons") tels que l'ondansetron, le granisetron et l'azasetron.

A titre de vitamines liposolubles, on peut notamment citer les vitamines A ou rétinol, D dont le calcitriol, E ou tocophérols, K ou ménadione.

Parmi les médicaments du système cardiovasculaire, on peut notamment citer les antagonistes de l'angiotensine II (sartans) tels que le valsartan, le losartan, l'irbésartan, le candesartan, le tasosartan, le telmisartan ; les α- et β-bloquants tels que le carvédilol, le celiprolol ; les inhibiteurs calciques (dihydropyridines) tels que le verapamil, le diltiazem, la nifédipine et la nitrendipine. On peut également citer d'autres composés, anti-hypertenseurs, tels que les peptides

inhibiteurs de la rénine, les dérivés d'oxazolidinone ou glycol peptides substitués par des restes aminés et/ou des noyaux hétérocycliques azolés ou thiazolés.

A titre d'antiagrégants plaquettaires, on peut notamment citer la ticlopidine et l'hydrogénosulfate de clopidogrel ; les anticoagulants coumariniques 5 dont la warfarine et les composés du groupe de l'indan-dione, dont la phényl indandione.

A titre d'anticancéreux, on peut notamment citer le paclitaxel et le docétaxel qui sont des composés insolubles dans l'eau ; les extraits et alcaloïdes de *Vinca minor* tels que la vincristine, la vincaleucoblastine ou vinblastine, la vincamine 10 et leurs dérivés ; les alcaloïdes d'*Ochrosia elliptica* dont l'ellipticine.

Parmi les extraits végétaux et leurs principes actifs isolés ou dérivés, on peut notamment citer les alcaloïdes tels que la yohimbine, les flavonoïdes dont la diosmine, la rutine et ses dérivés tels que la troxérutine ; les extraits de *Pygeum africanum* ou de *Serenoa repens*.

15 A titre d'immunosuppresseurs, on peut en particulier citer la ciclosporine et le tacrolimus.

Parmi les divers médicaments du système nerveux central, figurent les tranquillisants, les sédatifs, les hypnotiques et anesthésiques. A titre d'exemple, on peut citer les barbituriques tels que les thiobarbituriques ; les anxiolytiques tels que les 20 benzodiazépines ; les antihistaminiques tels que la terfénadine, la loratadine, la desloratadine et la cétirizine ; les antidépresseurs tricycliques et sérotoninergiques tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le citalopram.

Parmi les antimigraineux, on peut citer les composés du groupe des "triptans" sérotoninergiques tels que l'oxitriptan, le sumatriptan et l'almotriptan.

25 Parmi les antibiotiques, on peut notamment citer les céphalosporines de troisième génération telles que le céfixime trihydrate et le cefpodoxime proxétil ; les macrolides tels que l'azithromycine, la clarithromycine, la roxithromycine, la josamycine, la spiramycine ; les synergistines telles que la pristinamycine ; les quinolones et les quinoxalines, dont le carbadox.

30 Parmi les antiparasitaires on peut citer les antipaludiques tels que l'halofantrine, la méfloquine, le proguanil, la pyriméthamine, les extraits d'*Artemisia spp* et les substances isolées de ces extraits et leurs dérivés tels que l'artémisine,

l'artémisinine ; la série des avermectines, dont l'ivermectine pratiquement insoluble dans l'eau ; les antihelminthiques dérivés du benzimidazole à usage vétérinaire tels que par exemple le tiabendazole, l'albendazole, le mèbendazole, le fenbendazole et le triclabendazole ; la classe des salicylanilides à usage vétérinaire, utilisés dans les 5 fascioloses (douvicides) et autres parasitoses comprenant notamment le bromoxanide, le brotianide, le clioxanide, le closantel, l'oxyclozanide, le rafoxanide ainsi que le dibromosalan et le tribromosalan.

Selon l'Invention, le ou les principes actifs sont de préférence choisis parmi les hypolipidémiants parmi lesquels le fénofibrate est tout particulièrement préféré, les hormones stéroïdiennes parmi lesquelles la progestérone est tout 10 particulièrement préférée et les antifongiques parmi lesquels l'itraconazole est tout particulièrement préféré.

Le ou les principes actifs représentent de préférence de 10 à 90 % en poids du poids total de la composition pharmaceutique, ces pourcentages étant bien 15 évidemment modulés selon les besoins de la formulation eu égard aux doses efficaces du principe actif considéré.

Selon une forme de réalisation avantageuse de l'Invention, le principe actif micronisé se présente, avant son mélange avec les autres constituants de la présente composition pharmaceutique, sous la forme d'une poudre dont les 20 particules ont une dimension homogène de taille inférieure ou égale à 45 µm et, si besoin, inférieure ou égale à 10 µm.

Ainsi qu'on l'a vu précédemment, la présence d'un agent tensioactif est l'une des caractéristiques essentielles de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention.

Cet agent tensioactif est de préférence choisi parmi les composés 25 présentant une valeur de la balance hydrophile-lipophile (HLB) élevée, de préférence supérieure ou égale à 15. Parmi de tels agents tensioactifs, on peut en particulier citer le laurylsulfate de sodium (HLB 40), les poloxamers (HLB 16-29), les macrogol éthers d'alcools organiques (HLB 15-18), et les sucrose-esters d'acides organiques 30 (HLB 15-16).

Selon un mode de réalisation préféré de l'Invention, l'agent tensioactif est le laurylsulfate de sodium.

Le ou les agents tensioactifs utilisables dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention représentent de préférence de 1 à 10 % en poids du poids total de ladite composition et encore plus préférentiellement de 5 à 10 % en poids.

5 Selon une forme de réalisation particulière de l'Invention, l'agent tensioactif se présente sous forme solide. Dans ce cas, il peut être co-micronisé avec le principe actif. Les techniques de micronisation de principes actifs (en présence ou non d'un agent tensioactif solide) sont bien connues de l'homme de l'art et peuvent notamment être réalisées au moyen de broyeurs à jet d'air ou de broyeurs à jet liquide
10 (Microfluidizer®). On peut notamment utiliser un principe actif co-micronisé avec du laurylsulfate de sodium.

Le rapport pondéral principe actif/agent tensioactif est de préférence compris entre 100/1 et 5/1.

15 Parmi les polymères cationiques insolubles dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 utilisables conformément à la présente Invention, on peut citer les polymères acryliques contenant un groupe amine tertiaire tels que les polymères de type méthacrylate aminoalkyle solubles en milieu acide, c'est à dire à pH inférieur à 5. Parmi ces polymères, on peut par exemple citer le terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl
20 méthacrylate et le terpolymère de poly(diéthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate.

25 Selon l'Invention, le polymère cationique préféré est un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate tel que celui vendu sous la dénomination Eudragit® E par la société Röhm Pharma.

Selon l'Invention, le ou les polymères cationiques insolubles représentent de préférence de 0,5 à 15 % en poids par rapport au poids total de la composition pharmaceutique et encore plus particulièrement de 1 à 10 %.

Par ailleurs, selon un mode de réalisation préféré de la composition
30 pharmaceutique conforme à l'Invention, le rapport pondéral polymère cationique insoluble / principe actif est compris entre 1/5 et 1/30.

L'acide organique ou minéral présent dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention peut notamment être choisi parmi l'acide citrique, l'acide succinique, l'acide fumarique, l'acide acétique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique.

5 L'utilisation d'acide succinique est particulièrement préférée selon l'Invention.

Cet acide organique ou minéral représente de préférence de 1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, et encore plus préférentiellement de 2 à 7 % en poids.

10 L'utilisation d'un acide organique ou minéral permet de créer un micro-pH favorisant la solubilisation du polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5. En effet, le polymère devient soluble dans l'eau en formant un sel en présence de restes acides.

15 Selon une forme de réalisation préférée de l'Invention, le rapport pondéral acide organique ou minéral/polymère cationique insoluble dont dépend aussi, de façon surprenante, la dissolution du principe actif, est compris entre 6/1 et 0,25/1 et encore plus préférentiellement entre 2/1 et 0,5/1.

20 Par ailleurs, le ratio principe actif lipophile/acide minéral ou organique au sein de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention est de préférence compris entre 1/1 et 30/1 et encore plus préférentiellement, il est égal à 20/1.

Une composition pharmaceutique particulièrement préférée selon l'Invention comprend (en poids par rapport au poids total de ladite composition) :

- 40 à 80 % environ de fénofibrate à titre de principe actif lipophile,
- 25 - 2 à 10 % environ d'agent tensioactif,
- 2 à 10 % environ d'un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)-méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate (Eudragit E ®), et
- de 2,5 à 5 % environ d'un acide minéral ou organique, la teneur de 5 % environ étant particulièrement préférée.

Par ailleurs, la composition pharmaceutique particulièrement préférée et telle que décrite ci-dessus peut être diluée si besoin par incorporation de divers agents d'écoulement des poudres et ce, dans une proportion voisine de 40 à 50 %.

La composition pharmaceutique conforme à l'Invention et telle que décrite de façon générale ci-dessus permet d'améliorer la dissolution des principes actifs lipophiles très peu solubles, voire insolubles dans l'eau, et en particulier celle du fénofibrate et d'accroître ainsi leur absorption intestinale. L'Invention fournit donc une composition pharmaceutique comprenant un principe actif lipophile présentant, dans le cas particulier du fénofibrate, une dissolution d'au moins 50 % en 15 minutes, supérieure à 80 % en 30 minutes, supérieure à 85 % en 45 minutes et supérieure à 90 % en 60 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 tours/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué de laurylsulfate de sodium 0,1 M en solution aqueuse portée à 37°C.

Sans vouloir être lié à une quelconque théorie, l'amélioration de la dissolution des principes actifs lipophiles et en particulier de celle du fénofibrate pourrait être facilitée par le micro-pH acide créé par l'acide organique ou minéral au contact du polymère cationique insoluble dans l'eau, la dissolution de celui-ci entraînant une meilleure mouillabilité de l'agent tensioactif d'où une amélioration de la dissolution du principe actif.

La phase interne de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention peut également renfermer, selon les besoins de la formulation, un ou plusieurs excipients choisis parmi les agents diluants et/ou liants, les agents désintégrants et les adjuvants classiques de pulvérisation, de compression, de lubrification et d'écoulement des poudres connus de l'homme de l'art, à condition, toutefois, que la présence d'un tel excipient ne dénature pas le caractère homogène et monphasique de ladite phase interne.

Parmi de tels excipients, on peut plus particulièrement citer les agents d'écoulement des poudres tels que le talc, la silice, l'acide stéarique, le stéarate de magnésium et ses dérivés, les agents liants tels que les celluloses telles que la cellulose microcristalline, les dextrines et maltodextrines, et les agents désintégrants tels que l'amidon modifié comme le carboxyméthyl amidon vendu par exemple sous la dénomination Primogel®, et leurs mélanges.

Lorsqu'ils sont utilisés dans la phase interne de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, les agents d'écoulement des poudres représentent alors de préférence de 40 à 50 % en poids environ par rapport au poids total de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention.

5 La composition pharmaceutique conforme à la présente Invention et telle que décrite précédemment peut être incorporée, parmi d'autres ingrédients de formulation, dans la mise en forme d'un produit fini médicamenteux. La forme pharmaceutique finale ainsi obtenue comporte, outre la composition pharmaceutique décrite ci-dessus, d'autres composants constituant une phase externe comprenant un ou
10 plusieurs excipients.

Dans le cadre de la présente Invention, on entend par "phase externe", tout revêtement présent sur la composition pharmaceutique telle que décrite précédemment, sur un produit semi-ouvré, sur le principe actif modifié ou sur un produit intermédiaire. Selon l'Invention, on entend par "produit semi-ouvré" ou par
15 principe actif modifié ou encore par produit intermédiaire, toute composition intermédiaire entre la matière première constituée par le principe actif lipophile micronisé et le produit fini. Ce dernier correspond au médicament sous une forme galénique achevée telle que comprimé, gélule ou encore sachet. Ce produit semi-ouvré peut se présenter sous différentes formes physiques, en particulier atomisat ou
20 granulé, avant d'être incorporé dans la forme galénique finale.

Cette phase externe peut notamment comprendre un ou plusieurs excipients classiques tels que ceux utilisés dans le domaine pharmaceutique et chimiquement compatibles avec le principe actif mis en œuvre conformément à l'Invention.

25 Parmi de tels excipients, on peut notamment citer les agents diluants et/ou liants, les agents de désintégration, les charges, les pigments, les agents mouillants, les tampons, ainsi qu'un ou plusieurs adjuvants susceptibles de faciliter l'écoulement des poudres tels que les agents d'écoulement ou lubrifiants (talc, silice, acide stéarique, le stéarate de magnésium et ses dérivés), couramment employés pour
30 améliorer les caractéristiques rhéologiques des produits pulvérulents et leur mise en forme pharmaceutique finale (ensachage, répartition en gélules, compression).

Parmi les agents liants pouvant être utilisés dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, on peut notamment citer les celluloses telles que la cellulose microcristalline, les dextrines, les maltodextrines, les cyclodextrines, le mannitol et leurs mélanges. Les agents liants facilitent les opérations de compressions nécessaires à l'obtention de comprimés et confèrent une dureté adéquate à ces derniers. Lorsqu'ils sont utilisés, ces agents liants représentent de préférence de 5 à 60% du poids total de la formulation galénique finale ou forme pharmaceutique.

Parmi les agents de désintégration pouvant être utilisés dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, on peut notamment citer la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée (croscarmellose sodique), l'amidon modifié tel que le carboxyméthyl amidon vendu par exemple sous la dénomination Primogel® et leurs mélanges.

Parmi les agents d'écoulement ou lubrifiants pouvant être utilisés dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, on peut notamment citer la silice colloïdale anhydre telle que le produit vendu sous la dénomination Aerosil®, le dioxyde de silice précipitée, le talc, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le polyéthylèneglycol (PEG), et leurs mélanges ; la silice colloïdale anhydre étant particulièrement préférée. Ces agents d'écoulement sont utilisés pour empêcher les composants des comprimés ou des granulés de former des agrégats au cours de la préparation de ces comprimés ou granulés et pour réduire également les frictions pendant les opérations de compression. Lorsqu'ils sont utilisés, ils sont généralement présents dans des proportions comprises entre 0,1 et 3 % du poids total de la forme galénique finale.

La phase externe peut également renfermer un acide organique ou minéral tels ceux définis ci-dessus.

Lorsqu'elle est présente, la phase externe peut représenter jusqu'à 60 % en poids du poids total de la forme galénique finale, de préférence jusqu'à 45 %.

Selon un mode de réalisation préféré, la composition pharmaceutique selon la présente Invention se présente sous forme de comprimés.

Selon un autre mode de réalisation, la composition pharmaceutique selon la présente Invention se présente sous forme de granulés répartis en gélules.

La présente Invention a également pour objet un procédé de préparation d'une telle composition pharmaceutique comprenant les étapes suivantes :

a) le mélange d'au moins un principe actif lipophile solide et micronisé, d'au moins un agent tensioactif, d'au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 et d'au moins un acide organique ou minéral,

b) la granulation ou l'atomisation du mélange obtenu ci-dessus à l'étape a),

c) l'addition éventuelle d'une phase externe comprenant un ou plusieurs excipients, puis

d) la compression ou la répartition en gélules du mélange obtenu à l'issue de l'étape b) ou c) lorsque cette dernière est réalisée.

Lors de l'étape a), le mélange peut en outre éventuellement renfermer un agent d'écoulement des poudres tels que ceux décrits précédemment.

Selon une forme de réalisation particulière de l'Invention, le procédé conforme à la présente Invention peut comprendre en outre une étape préliminaire de co-micronisation du principe actif avec le ou les agents tensioactifs.

Selon une première variante du procédé conforme à l'Invention, l'étape b) est réalisée par granulation, de préférence en lit d'air fluidisé.

Selon cette première variante, le mélange des constituants lors de l'étape a) comprend de préférence les sous-étapes suivantes :

a1) la préparation d'une solution ou d'une suspension comprenant au moins un acide organique ou minéral et au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, dans un liquide de granulation,

a2) la pulvérisation du mélange préparé ci-dessus à l'étape a1) sur le principe actif micronisé et préalablement mélangé à l'agent tensioactif solide ou co-micronisé avec ledit principe actif, à une température compatible avec la stabilité physique des substances engagées dans la formulation, de préférence comprise entre 20 et 45°C, et tout particulièrement comprise entre 30 et 40°C,

a3) la récupération des granulés fluidisés ainsi obtenus,

a4) le calibrage, par exemple par tamisage, des granulés fluidisés,

a5) le séchage des granulés fluidisés.

Le liquide de granulation utilisé lors de la sous-étape a1) peut être choisi parmi l'eau, les solvants organiques et leurs mélanges en toutes proportions, ledit liquide pouvant être éventuellement additionné d'un tampon spécifié par les Pharmacopées en vigueur, ledit tampon présentant alors de préférence un pH compris 5 entre 2 et 5.

Selon une forme de réalisation préférée, le liquide de granulation est un solvant organique ou un mélange de solvants organiques aptes à permettre la dissolution du polymère cationique utilisé. A titre de tels solvants on peut notamment citer les alcools inférieurs tels que l'éthanol et le propanol, l'acétone et leurs mélanges.

10 Lorsque le polymère cationique est un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate (Eudragit® E), alors un liquide de granulation particulièrement préféré selon l'Invention est un mélange propanol/acétone, de préférence en proportions 60/40 (v/v).

15 Selon cette première variante, le ou les polymères cationiques et l'acide minéral ou organique utilisés représentent, dans leur ensemble, de préférence de 10 à 15 % en poids du poids total du liquide de granulation.

20 Lorsque l'agent tensioactif ne se présente pas sous la forme d'un co-micronisat avec le principe actif, ledit principe actif micronisé et l'agent tensioactif solide utilisés lors de l'étape a2) ci-dessus sont de préférence pré mélangés à l'aide d'un mélangeur à poudres tel qu'un mélangeur par retournement à cuve fixe ou mobile ou un mélangeur à outils mobiles tel qu'un mélangeur planétaire, à vis, à socs ou à rubans.

Selon une deuxième variante du procédé conforme à l'Invention, l'étape b) est réalisée par atomisation.

25 Selon cette deuxième variante, le mélange des constituants lors de l'étape a) comprend de préférence les sous-étapes suivantes :

a'1) la préparation d'une solution acide ou tampon contenant un acide minéral ou organique et une base forte, ladite solution présentant un pH inférieur à 5 et de préférence compris entre 2 et 5,

30 a'2) la préparation d'une suspension par addition à cette solution tampon d'au moins un principe actif lipophile solide et micronisé, d'au moins un agent tensioactif éventuellement co-micronisé avec ledit principe actif et d'au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, sous agitation,

- a'3) l'atomisation de ladite suspension,
- a'4) la récupération du produit atomisé.

Lors de l'étape a'1), la solution tampon peut notamment être constituée d'un mélange d'eau, d'acide succinique et de soude.

5 L'étape a'2) est de préférence réalisée sous agitation magnétique et homogénéisation pendant 10 à 15 minutes, à une vitesse comprise entre 8 000 et 10 000 tours/minute. Il doit être cependant bien entendu que la transposition d'échelle pour une production industrielle requiert l'adaptation en conséquence des paramètres de durée et de vitesse de mélange puis d'homogénéisation, en fonction de l'équipement
10 employé. Ces paramètres seront facilement ajustés par l'homme de l'art sans sortir du cadre ni de la portée de la présente Invention.

Selon une forme particulière de réalisation de cette deuxième variante, les étapes a'1) et a'2) peuvent être réalisées simultanément.

15 Lors de l'étape a'2) et selon une variante de ce procédé, une fraction des composants de la phase externe lorsque celle-ci est utilisée, notamment les agents favorisant l'écoulement des poudres tels que l'amidon, la silice et/ou le talc, peut être introduite dans la suspension à atomiser.

20 L'atomisation, est un procédé bien connu de l'homme de l'art qui a longtemps été réservée au domaine de l'agroalimentaire. L'atomisation consiste à réduire un corps en fines particules, à partir de son état liquide. Il s'agit donc d'atomiser une solution ou une suspension d'un ou de plusieurs solides *via* une buse ou un autre système (par exemple, turbine) et ensuite d'évaporer le solvant des gouttelettes formées.

25 Selon l'Invention, l'étape a'3) d'atomisation est de préférence réalisée à l'aide d'une buse bi-fluide, d'une buse haute pression ou d'une turbine, avec un débit compris entre 3 et 7 kg/h, de préférence 5 kg/h environ.

La nature de la poudre résultante est fonction de plusieurs variables, notamment la concentration initiale du soluté, la répartition de la taille des gouttelettes obtenues et le taux de solvant extrait.

30 D'une manière générale, les particules de poudre atomisée sont homogènes, sphériques, de taille uniforme et de faible densité avec une dissolution rapide.

L'homogénéité de la taille des particules et leur forme sphérique donnent des poudres présentant un bon écoulement et donc directement compressibles.

5 Selon l'Invention l'étape d) de compression peut par exemple être réalisée par mélange à sec et compression directe, en présence ou non d'une phase externe telle que décrite précédemment.

Selon un mode de réalisation de l'Invention particulièrement avantageux, une forme pharmaceutique finale peut être préparée selon un procédé comprenant les étapes suivantes :

- 10 - la préparation d'un produit semi-ouvré à base de fénofibrate sous forme atomisée, selon la deuxième variante du procédé tel que décrit ci-dessus,
- le mélange du produit atomisé avec une phase externe, et
 - la compression dudit mélange ou sa répartition en gélules.

15 La forme pharmaceutique ainsi préparée permet d'améliorer la dissolution du fénofibrate et d'accroître ainsi son absorption intestinale. L'Invention fournit donc un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme de produit intermédiaire séché par atomisation comprenant un principe actif fénofibrate présentant une dissolution d'au moins 50 % en 15 minutes, supérieure à 80 % en 30 minutes, à 85 % en 45 minutes et supérieure à 90 % en 60 minutes, telle que mesurée conformément à la 20 méthode de la palette tournante à 75t/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué de laurylsulfate de sodium 0,1 M en solution aqueuse portée à 37°C.

Outre les dispositions qui précèdent, l'Invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des 25 exemples de préparation de compositions pharmaceutiques conformes à l'Invention à base de fénofibrate ainsi qu'à un exemple décrivant une étude comparant la vitesse de dissolution de compositions pharmaceutiques conformes à l'Invention à celle de la spécialité commerciale Lipanthyl® 160 mg.

Il doit être bien entendu toutefois que ces exemples sont donnés 30 uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'Invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1 : PRÉPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE FÉNOFIBRATE PAR ATOMISATION

On prépare une solution tampon succinate pH 4,6 par mélange de 23,6 g d'acide succinique, 164 ml de soude 1 N dans de l'eau en quantité suffisante pour avoir 2 litres de solution tampon. A cette solution, on ajoute ensuite 8 g de laurylsulfate de sodium (LSNa).

On ajoute ensuite, sous agitation magnétique et homogénéisation pendant 10 minutes à 10 000 tours/min à l'aide d'un mélangeur/homogénéisateur TURRAX®, 400 g de fénofibrate micronisé et 40 g d'un polymère insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 : copolymère cationique d'acide méthacrylique ayant un groupement diméthylaminoéthyl vendu sous la dénomination EUDRAGIT® E 100 ou EUDRAGIT® E PO.

On obtient une suspension qui est ensuite atomisée dans une chambre d'atomisation équipée d'une buse bi-fluide avec un débit de 5 kg/h.

Le produit ainsi atomisé (fénofibrate modifié : 195 mg) est ensuite mélangé avec une phase externe dont la composition est indiquée dans le Tableau I ci-après :

TABLEAU I

Excipients (en mg)	FORMULATIONS				
	A	B	C	D	E
Cellulose microcristalline	200	200	200	225	225
Crospovidone	42	-	-	-	-
Croscarmellose sodique	-	42	42	42	-
Carboxyméthyl amidon sodique	-	-	-	-	42
PEG 6000	3	50	-	-	-
Stéarate de magnésium	50	-	50	25	25
Silice colloïdale anhydre	-	3	3	3	3

Le mélange ainsi obtenu est ensuite comprimé pour conduire à des formulations galéniques finales A à E sous forme de comprimés renfermant chacun 195 mg de fénofibrate modifié correspondant à 160 mg de fénofibrate.

EXEMPLE 2 : PRÉPARATION D'UNE FORMULATION PHARMACEUTIQUE

5 A BASE DE FÉNOFIBRATE PAR GRANULATION LAF

A l'aide d'un mélangeur à poudre, on mélange 8 g de LSNa, 400 g de fénofibrate micronisé et 24 g d'acide succinique.

Ce mélange est ensuite granulé en lit d'air fluidisé en présence d'un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 (Eudragit® E) à 12,5 g
10 dans 100 g d'un mélange propanol/acétone 60/40 (v/v).

Le produit de granulation (fénofibrate modifié : 195 mg) est ensuite mélangé avec une phase externe dans les proportions indiquées ci-après dans le Tableau II, pour conduire à la formulation F :

TABLEAU II

Excipients (en mg)	Formulation F
Cellulose microcristalline	225
Carboxyméthyl amidon sodique	42
Stéarate de magnésium	25
Silice colloïdale anhydre	3

15

La formulation F est ensuite directement comprimée pour conduire à des comprimés F renfermant chacun 195 mg de fénofibrate modifié, correspondant à 160 mg de fénofibrate.

EXEMPLE 3 : ETUDE COMPARATIVE DES PROFILS DE DISSOLUTION

20 DES FORMULATIONS A à F COMPARATIVEMENT A CELUI DU LIPANTHYL® 160 MG

Les comprimés commercialisés sous la dénomination Lipanthyl® 160 mg renferment 160 mg de fénofibrate micronisé ainsi qu'un mélange d'excipients composés de LSNa, de lactose monohydrate, de polyvidone, de cellulose microcristalline, de silice colloïdale anhydre, de crospovidone et de stéaryl fumarate
25

de sodium. Ces comprimés correspondent à la composition pharmaceutique telle que décrite également dans la demande de brevet FR-A-2 758 459.

Cette étude de dissolution consiste à mesurer la vitesse de dissolution des comprimés testés selon la méthode de la palette tournante, à 75 tours/min selon la Pharmacopée Européenne (4^{ème} édition, paragraphe 2.9.3.), dans un milieu de dissolution constitué de LSNa 0,1 M à 37°C.

Pour chaque comprimé, la dissolution a été mesurée à 15, 30, 45 et 60 minutes.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau III ci-après (les valeurs indiquées sont les moyennes de trois mesures des % de dissolution) :

TABLEAU III

FORMULATIONS	TEMPS (en minutes)			
	15	30	45	60
A	57	84	89	91
B	78	86	89	89
C	78	86	89	90
D	88	95	95	100
E	84	92	94	96
F	83	87	90	93
Lipanthyl® 160 mg	75	100	100	100

Ces résultats montrent que les formulations conformes à l'Invention permettent d'atteindre des taux de dissolution d'au moins 50 % en 15 minutes, supérieurs à 15 80 % en 30 minutes, à 85 % en 45 minutes et supérieurs à 90 % en 60 minutes.

Par conséquent, les formulations conformes à la présente Invention, tout en étant beaucoup plus simples et moins coûteuses à préparer que les compositions décrites dans la demande de brevet FR-A-2 758 459, permettent d'atteindre des taux de dissolution tout à fait satisfaisants et comparables à celui obtenu avec le Lipanthyl® 160 mg.

EXEMPLE 4 : PREPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE FENOFIBRATE PAR ATOMISATION

On prépare une solution acide ayant un pH compris entre 2 et 5, par mélange de 1 kg d'acide succinique dans 20 l d'eau. A cette solution, on ajoute ensuite 3 kg
5 de LSNa.

Parallèlement, on prépare une solution à base d'amidon et de silice par ajout de 13 à 15 kg d'amidon modifié lipophile vendu sous la dénomination Amidon EmCap® par la société Cerestar et de 1 à 2,5 kg de silice colloïdale vendue sous la dénomination Tixosil® par la société Rhodia dans 40 l d'eau.

10 On ajoute ensuite, sous agitation magnétique et homogénéisation pendant 10 minutes à 10 000 tours/min à l'aide d'un mélangeur planétaire, 15 kg de fénofibrate micronisé, 0,5 à 1 kg d'un polymère insoluble vendu sous la dénomination EUDRAGIT® E PO ainsi que 50 kg environ de la solution à base d'amidon et de silice.

15 On obtient ensuite une suspension qui est ensuite atomisée comme décrit ci-dessus à l'exemple 1.

Le produit ainsi atomisé (fénofibrate modifié) est ensuite incorporé dans la formule à raison de 55 à 65 % (soit environ 350 à 400 mg, selon le titre en fénofibrate), dans le mélange dit de phase externe dont la composition est indiquée dans le Tableau IV ci-après :

20

TABLEAU IV

Excipients (en mg)	FORMULATIONS	
	G	
Mannitol		90
Cellulose microcristalline		80-90
Croscarmellose sodique		42
Stéarate de magnésium		2 à 2,5
Silice colloïdale anhydre		3 à 6,5

Le mélange ainsi obtenu est ensuite comprimé pour conduire à une formulation galénique finale G sous forme de comprimés renfermant chacun de 350 à 400 mg de fénofibrate modifié correspondant à 160 mg de fénofibrate.

EXEMPLE 5 : ETUDE COMPARATIVE DES PROFILS DE DISSOLUTION
5 DE LA FORMULATION G COMPARATIVEMENT A CELUI DU
LIPANTHYL® 160 MG

Cette étude de dissolution a été réalisée en utilisant les comprimés commercialisés sous la dénomination Lipanthyl® 160 mg ainsi que la composition G préparée ci-dessus à l'exemple 4. L'étude de la vitesse de dissolution a été effectuée selon la 10 méthode décrite ci-dessus à l'exemple 3.

Pour chaque comprimé, la dissolution a été mesurée à 15, 30, 45 et 60 minutes.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau V ci-après (les valeurs indiquées sont les moyennes de trois mesures des % de dissolution) :

15

TABLEAU V

FORMULATIONS	TEMPS (en minutes)			
	15	30	45	60
G	77	98	99	99
Lipanthyl® 160 mg	75	100	100	100

Tout comme dans l'exemple 3, ces résultats montrent que la formulation conforme à l'Invention permet d'atteindre des taux de dissolution d'au moins 50 % en 15 minutes, supérieurs à 80 % en 30 minutes, à 85 % en 45 minutes et supérieurs à 90 % en 20 60 minutes.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique solide, destinée à l'administration par voie orale, caractérisée par le fait qu'elle contient au sein d'une seule et même phase (phase interne) :

- 5 - au moins un principe actif lipophile solide et micronisé,
 - au moins un agent tensioactif,
 - au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, et
 - au moins un acide organique ou minéral.

10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le principe actif lipophile est choisi parmi les hypolipidémiants, les hormones stéroïdiennes, les antifongiques, les rétinoïdes, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-rétroviraux, les inhibiteurs de protéases, les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiémétiques, les vitamines liposolubles, les médicaments du système cardiovasculaire, les antiagrégants plaquettaires, les anticancéreux, certains extraits végétaux et leurs principes actifs isolés ou dérivés, les immunosuppresseurs, les médicaments du système nerveux central, les antimigraineux, les antibiotiques et les antiparasitaires.

15 3. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que les hypolipidémiants sont choisis parmi le 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-(4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy)-2-méthyl-propanoïque (fénofibrate), le bézafibrate, le ciprofibrate, le gemfibrozil, le probucol, le tiadénol, la simvastatine, la mévastatine, la lovastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la cerivastatine et le mélinamide.

20 4. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que les hormones stéroïdiennes sont choisies parmi citer les œstrogènes dérivés et esters de l'estradiol, la progestérone, le danazol, la testostérone et les esters et dérivés de testostérone, les anti-androgènes, les inhibiteurs de la 5 α-réductase, les inhibiteurs compétitifs de la testostérone, les dérivés de la quinazoline et les agonistes/antagonistes non stéroïdiens des récepteurs œstrogéniques.

5. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que les antifongiques sont choisis parmi l'itraconazole, le miconazole, le kétoconazole, le fluconazole, la griséofulvine, l'amphotéricine B et la terbinafine.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 précédentes, caractérisée par le fait que le principe actif lipophile est le fénofibrate, la progestérone ou l'itraconazole.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le principe actif représente de 10 à 90 % en poids du poids total de la composition pharmaceutique.

10 8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif est choisi parmi les composés présentant une valeur de la balance hydrophile-lipophile (HLB) supérieure ou égale à 15.

15 9. Composition selon la revendication 8, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif est choisi parmi le laurylsulfate de sodium (HLB 40), les poloxamers (HLB 16-29), les macrogol éthers d'alcools organiques (HLB 15-18), et les sucrose-esters d'acides organiques (HLB 15-16).

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif est le laurylsulfate de sodium.

20 11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif représente de 1 à 10 % en poids du poids total de ladite composition.

25 12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif se présente sous forme solide.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif est co-micronisé avec le principe actif.

30 14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport pondéral principe actif/agent tensioactif est compris entre 100/1 et 5/1.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que les polymères cationiques insolubles dans

l'eau à pH supérieur ou égal à 5 sont choisis parmi les polymères acryliques contenant un groupe amine tertiaire.

16. Composition selon la revendication 15, caractérisée par le fait que lesdits polymères sont choisis parmi les polymères de type méthacrylate aminoalkyle solubles à pH inférieur à 5.

17. Composition selon la revendication 16, caractérisée par le fait que lesdits polymères sont choisis parmi le terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate et le terpolymère de poly(diéthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les polymères cationiques insolubles dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 représentent de 0,5 à 15 % en poids par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.

19. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport pondéral polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 / principe actif est compris entre 1/5 et 1/30.

20. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'acide organique ou minéral est choisi parmi l'acide citrique, l'acide succinique, l'acide fumarique, l'acide acétique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique.

21. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'acide organique ou minéral représente de 1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport pondéral acide organique ou minéral/polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 est compris entre 6/1 et 0,25/1.

30 23. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ratio principe actif lipophile/acide minéral ou organique est compris entre 1/1 et 30/1.

24. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle comprend, en poids par rapport au poids total de la composition :

- 40 à 80 % de fénofibrate à titre de principe actif lipophile,
- 5 - 2 à 10 % d'agent tensioactif,
- 2 à 10 % d'un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)-méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate, et
- de 2,5 à 5 % d'un acide minéral ou organique.

25. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle renferme du fénofibrate à titre de principe actif lipophile et qu'elle présente une dissolution d'au moins 50 % en 15 minutes, supérieure à 80 % en 30 minutes, supérieure à 85 % en 45 minutes et supérieure à 90 % en 60 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 tours/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué de laurylsulfate de sodium 0,1 M en solution aqueuse portée à 37°C.

26. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la phase interne renferme un ou plusieurs excipients choisis parmi les agents diluants et/ou liants, les agents désintégrants et les adjuvants de pulvérisation, de compression, de lubrification et d'écoulement des poudres.

27. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle comprend en outre une phase externe comprenant un ou plusieurs excipients.

28. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes suivantes :

a) le mélange d'au moins un principe actif lipophile solide et micronisé, d'au moins un agent tensioactif, d'au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 et d'au moins un acide organique ou minéral,

30 b) la granulation ou l'atomisation du mélange obtenu ci-dessus à l'étape a),

c) l'addition éventuelle d'une phase externe comprenant un ou plusieurs excipients, puis

d) la compression ou la répartition en gélules du mélange obtenu à l'issue de l'étape b) ou c) lorsque cette dernière est réalisée.

5 29. Procédé selon la revendication 28, caractérisé par le fait qu'il comprend une étape préliminaire de co-micronisation du principe actif avec le ou les agents tensioactifs.

10 30. Procédé selon la revendication 28 ou 29, caractérisé par le fait que l'étape b) est réalisée par granulation et que le mélange des constituants lors de l'étape a) comprend les sous-étapes suivantes :

a1) la préparation d'une solution ou d'une suspension comprenant au moins acide organique ou minéral et au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, dans un liquide de granulation,

15 a2) la pulvérisation du mélange préparé ci-dessus à l'étape a1) sur le principe actif micronisé et préalablement mélangé à l'agent tensioactif solide ou co-micronisé avec ledit principe actif, à une température compatible avec la stabilité physique des substances engagées dans la formulation,

a3) la récupération des granulés fluidisés ainsi obtenus,

a4) le calibrage, des granulés fluidisés, et

20 a5) le séchage des granulés fluidisés.

31. Procédé selon la revendication 30, caractérisé par le fait que ledit polymère est un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate et que le liquide de granulation est un mélange propanol/acétone.

25 32. Procédé selon la revendication 28 ou 29, caractérisé par le fait que l'étape b) est réalisée par atomisation et que l'étape a) comprend les sous-étapes suivantes :

30 a'1) la préparation d'une solution acide ou tampon contenant un acide minéral ou organique et une base forte, ladite solution présentant un pH inférieur à 5,

a'2) la préparation d'une suspension, par addition à cette solution tampon, d'au moins un principe actif lipophile solide et micronisé, d'au moins un agent

tensioactif éventuellement co-micronisé avec ledit principe actif et d'au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, sous agitation,

- a'3) l'atomisation de ladite suspension,
- a'4) la récupération du produit atomisé.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/16 A61K9/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 758 459 A (PHARMA PASS) 24 July 1998 (1998-07-24) cited in the application page 1, line 10 – line 16 page 3, line 10 – line 22 page 12 –page 13; example 1 claims 1-13 ---	1-32
Y	EP 0 410 422 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 January 1991 (1991-01-30) page 2, column 1, line 1 – line 51 page 2, column 2, line 45 –page 3, column 3, line 15 page 3, column 3, line 23 – line 28 page 5, column 7; example 5 --- -/-	1-32

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2003

Date of mailing of the international search report

13/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01933

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 33467 A (CHOONG-WAE PHARMA CORPORATION) 8 July 1999 (1999-07-08) page 1, line 1 -page 10; table 1	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01933

Patent document cited in search report		Application date		Patent family member(s)	Publication date
FR 2758459	A	24-07-1998	FR	2758459 A1	24-07-1998
			AT	233556 T	15-03-2003
			AU	731964 B2	05-04-2001
			AU	5336798 A	07-08-1998
			BR	9806738 A	29-02-2000
			CA	2219475 A1	17-07-1998
			CA	2372561 A1	17-07-1998
			CA	2372576 A1	17-07-1998
			CZ	9902535 A3	17-11-1999
			DE	69811855 D1	10-04-2003
			DK	952829 T3	23-06-2003
			EE	9900296 A	15-02-2000
			EP	1273293 A1	08-01-2003
			EP	1273294 A1	08-01-2003
			EP	1275387 A1	15-01-2003
			EP	0952829 A1	03-11-1999
			HU	0000808 A2	28-12-2000
			WO	9831361 A1	23-07-1998
			JP	2001511156 T	07-08-2001
			NO	993519 A	16-09-1999
			NZ	336462 A	29-09-2000
			PL	334748 A1	13-03-2000
			PT	952829 T	31-07-2003
			RU	2196580 C2	20-01-2003
			SK	96299 A3	14-08-2000
			TR	9901660 T2	21-09-1999
			US	6074670 A	13-06-2000
			US	2002114839 A1	22-08-2002
			US	2002168413 A1	14-11-2002
			US	2003104051 A1	05-06-2003
			US	2003104060 A1	05-06-2003
			US	6277405 B1	21-08-2001
			US	2002009496 A1	24-01-2002
			ZA	9800324 A	12-08-1998
EP 410422	A	30-01-1991	DE	69006963 D1	07-04-1994
			DE	69006963 T2	14-07-1994
			DK	410422 T3	11-04-1994
			EP	0410422 A2	30-01-1991
			ES	2052114 T3	01-07-1994
			JP	2010827 C	02-02-1996
			JP	3130225 A	04-06-1991
			JP	7029926 B	05-04-1995
			KR	151157 B1	15-10-1998
			US	5445830 A	29-08-1995
WO 9933467	A	08-07-1999	AU	1511399 A	19-07-1999
			BR	9814729 A	08-01-2002
			CA	2317106 A1	08-07-1999
			CN	1285746 T	28-02-2001
			DE	69808670 D1	14-11-2002
			DE	69808670 T2	03-07-2003
			EP	1039909 A1	04-10-2000
			ES	2185238 T3	16-04-2003
			JP	2001527044 T	25-12-2001
			WO	9933467 A1	08-07-1999
			PL	341566 A1	23-04-2001
			PT	1039909 T	28-02-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01933

Patent document cited in search report	Application date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9933467	A TR US	200001880 T2 6485743 B1	21-11-2000 26-11-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/01933

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/16 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 758 459 A (PHARMA PASS) 24 juillet 1998 (1998-07-24) cité dans la demande page 1, ligne 10 – ligne 16 page 3, ligne 10 – ligne 22 page 12 –page 13; exemple 1 revendications 1-13 ---	1-32
Y	EP 0 410 422 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 janvier 1991 (1991-01-30) page 2, colonne 1, ligne 1 – ligne 51 page 2, colonne 2, ligne 45 –page 3, colonne 3, ligne 15 page 3, colonne 3, ligne 23 – ligne 28 page 5, colonne 7; exemple 5 ---	1-32 ---

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 novembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/11/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/01933

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 33467 A (CHOONG-WAE PHARMA CORPORATION) 8 juillet 1999 (1999-07-08) page 1, ligne 1 -page 10; tableau 1 -----	1-32

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 93/01933

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2758459	A	24-07-1998	FR	2758459 A1		24-07-1998
			AT	233556 T		15-03-2003
			AU	731964 B2		05-04-2001
			AU	5336798 A		07-08-1998
			BR	9806738 A		29-02-2000
			CA	2219475 A1		17-07-1998
			CA	2372561 A1		17-07-1998
			CA	2372576 A1		17-07-1998
			CZ	9902535 A3		17-11-1999
			DE	69811855 D1		10-04-2003
			DK	952829 T3		23-06-2003
			EE	9900296 A		15-02-2000
			EP	1273293 A1		08-01-2003
			EP	1273294 A1		08-01-2003
			EP	1275387 A1		15-01-2003
			EP	0952829 A1		03-11-1999
			HU	0000808 A2		28-12-2000
			WO	9831361 A1		23-07-1998
			JP	2001511156 T		07-08-2001
			NO	993519 A		16-09-1999
			NZ	336462 A		29-09-2000
			PL	334748 A1		13-03-2000
			PT	952829 T		31-07-2003
			RU	2196580 C2		20-01-2003
			SK	96299 A3		14-08-2000
			TR	9901660 T2		21-09-1999
			US	6074670 A		13-06-2000
			US	2002114839 A1		22-08-2002
			US	2002168413 A1		14-11-2002
			US	2003104051 A1		05-06-2003
			US	2003104060 A1		05-06-2003
			US	6277405 B1		21-08-2001
			US	2002009496 A1		24-01-2002
			ZA	9800324 A		12-08-1998
EP 410422	A	30-01-1991	DE	69006963 D1		07-04-1994
			DE	69006963 T2		14-07-1994
			DK	410422 T3		11-04-1994
			EP	0410422 A2		30-01-1991
			ES	2052114 T3		01-07-1994
			JP	2010827 C		02-02-1996
			JP	3130225 A		04-06-1991
			JP	7029926 B		05-04-1995
			KR	151157 B1		15-10-1998
			US	5445830 A		29-08-1995
WO 9933467	A	08-07-1999	AU	1511399 A		19-07-1999
			BR	9814729 A		08-01-2002
			CA	2317106 A1		08-07-1999
			CN	1285746 T		28-02-2001
			DE	69808670 D1		14-11-2002
			DE	69808670 T2		03-07-2003
			EP	1039909 A1		04-10-2000
			ES	2185238 T3		16-04-2003
			JP	2001527044 T		25-12-2001
			WO	9933467 A1		08-07-1999
			PL	341566 A1		23-04-2001
			PT	1039909 T		28-02-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/01933

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9933467	A	TR 200001880 T2 US 6485743 B1	21-11-2000 26-11-2002